

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6481

(11) 204 917

Int. Cl.³ 3(51) C 07 D211/34
 C 07 D295/14
 C 07 D215/08
 C 07 D217/04
 C 07 D209/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 235 485 6

(22) 31.12.81

(44) 14.12.83

(71) siehe (72)

(72) KEMPTER, GERHARD, PROF. DR. RER. NAT.; SCHELLONG, HARTMUT, DIPL.-LEHR.; ZEIGER, GERHARD;
 BARTH, ALFRED, PROF. DR. RER. NAT.; DD;
 JUMAR, ALFRED, DR. RER. NAT.; DD;

(73) siehe (72)

(74) VEB FAHLBERG-LIST 3013 MAGDEBURG ALT-SALBKE 80-83

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG PHENYLSUBSTITUIERTER UND BENZKONDENSierter
 CYCLOALKYLAMINOACETANILIDE

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Cycloalkylaminoacetaniliden, die als potentielle Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Das Verfahren erlaubt eine einfache Synthese der ausgewiesenen Verbindungen in sehr guten Ausbeuten, wobei der ökonomische Einsatz der cyclischen sekundären Amine, die nur als Reaktanten benötigt werden, wohingegen als Säureakzeptoren zurückgewinnbare Hilfsbasen verwendet werden, besonders hervorzuheben ist.

Titel der Erfindung:

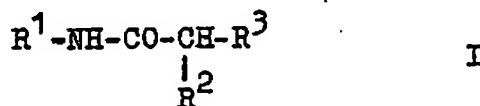
Verfahren zur Herstellung von phenylsubstituierten und benz kondensierten Cycloalkylaminoacetaniliden.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von phenylsubstituierten und benz kondensierten Cycloalkylaminoacetaniliden, die als potentielle Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

Charakteristik der bekannten Verfahren:

Zur Darstellung von Cycloalkylaminoacetaniliden der Formel I sind bisher zwei Verfahren bekanntgeworden,

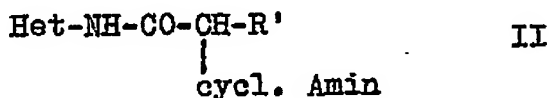


nämlich eine Zweistufensynthese bzw. die Herstellung in einem Eintopfverfahren.

Bei den Zweistufensynthesen wird in der 1. Stufe ein substituiertes Anilin mit einem α -Halogencarbonsäurehalogenid unter Anwendung verschiedener Säurefänger umgesetzt und das Halogenacylanilid isoliert, dessen weitere Umsetzung mit einem sekundären cyclischen Amin eine Verbindung der Formel I ergibt. Nach diesem Verfahren wurden von N. LÖFGREN, Arkiv Kemi Min. Geol. 22 A, N:o 18 (1946), L. S. FOSDICK und G. W. RAPP, J. Am. Chem. Soc. 65 (1943)2307, S. GUPTA, M. K. SHAH und K. N. GAIND, J. Indian Chem. Soc. 31 (1954)845, R. FRANKE und A. BARTH, Biochem. Physiol. Pflanzen 163 (1972)257, Y. HAMADA, M. SUGIURA und Y. SUZUKI,

97(10) (1977)1137 und F. HEYMANS, L. LETHERIZIEN, J.-J. GODFROID, Journal Med. Chem. 23 (1980)184 verschiedene Cycloalkylaminoacetanilide der Formel I hergestellt. Die Umsetzung des Halogenacylanilids erfolgt mit einem doppelt oder dreifach molaren Überschuß an sekundärem Amin.

Das Eintopfverfahren gestattet die Synthese von Acylaminoheterocyclen der Formel II ohne Isolierung der Halogenacylaminoheterocyclen.



R' = H, Alkylrest

G. KEMPTER, W. EHRLICHMANN, S. SCHULDES, J. SCHWIEGER, A. BARTH und A. JUMAR, DDR-Wirtschaftspatent C 07 D/ 219 052 synthetisieren Acylaminoheterocyclen, in deren Acylgruppe in α -Stellung ein Wasserstoffatom durch eine sekundäre cyclische Base substituiert ist, indem ein Aminoheterocyclus mit einem α -Halogen-carbonsäurehalogenid versetzt und anschließend mit 3 Mol des sekundären cyclischenamins zur Reaktion gebracht wird. In einer Variante des Verfahrens wird der bei der Umsetzung des α -Halogen-carbonsäurehalogenids mit dem heterocyclischen Amin entstehende Halogenwasserstoff durch Zugabe einer Hilfsbase als Salz gebunden, das Salz aus der Reaktion entfernt, danach mit 2 Mol sekundärem cyclischen Amin die Synthese fortgesetzt und eine Verbindung der Formel II isoliert.

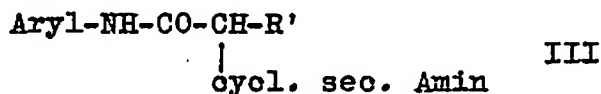
Bezüglich der von uns im Titel genannten Cycloalkylaminoacetanilide ist festzustellen:

- Die Mängel des Zweistufenverfahrens sind in diesem Falle nicht zutreffend.
- Unsere Ausbeuten liegen höher als beim Einstufenverfahren.

- Der unökonomisch hohe Verbrauch an cyclischen secundären Aminen wird vermieden; die eingesetzten Hilfsbasen werden quantitativ zurückgewonnen.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von phenylsubstituierten und benzkondensierten Cycloalkylaminoacetaniliden der Formel III aus Halogenacylanilid und secundärem cyclischen Amin unter Verwendung von Hilfsbasen in sehr guten Ausbeuten.



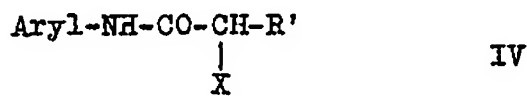
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Cycloalkylaminoacetaniliden der Formel III, die als potentielle Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

In Formel III stehen für Aryl folgende Gruppen: die Biphen-3-yl- und die Naphth-2-yl-gruppe, R' für Wasserstoff bzw. den Methylrest.

Cyclisches secundäres Amin bedeutet in Formel III den Pyrrolidin-1-yl-, Piperid-1-yl-, Hexamethylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1,4-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinol-1-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinol-2-yl-, 2,3-Dihydro-indol-1-yl-rest.

Es wurde gefunden, daß Halogenacylanilide der allgemeinen Formel IV, in der R' und Aryl für die entsprechenden



Reste, wie bei Formel III ausgewiesen, stehen und

und X = Chlor oder Brom bedeutet, mit secundären cyclischen Aminen in einem Lösungsmittel wie Benzen, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Chloroform und Aceton unter Verwendung der Hilfsbasen Triethylamin oder 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan (Triethylendiamin) während 3-6 Stunden in siedendem Lösungsmittel zu den Titelverbindungen in guten Ausbeuten reagieren. Der entstehende Halogenwasserstoff wird durch die Hilfsbasen Triethylamin oder 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan als Salz gebunden und kann leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

Die Salze der genannten Hilfsbasen gestatten - im Gegensatz zu denen der cyclischen secundären Amine - die quantitative Rückgewinnung der Hilfsbasen selbst und ermöglichen damit ein sehr ökonomisches Verfahren.

Die als Ausgangsstoffe benötigten Halogenacylanilide wurden entsprechend den bereits zitierten Angaben erhalten.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

4- Phenyl-piperid-1-yl-acet-m-phenyl-anilid

Zu 0,02 mol Chloracetyl-m-phenyl-anilid in 100 ml trockenem Benzen werden 0,02 mol 4-Phenyl-piperidin und 0,02 mol Triethylamin gegeben. Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert, die Benzenphase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 70-74°C
Theorie

Ausbeute: 94% der

Beispiel 2:

4-Phenyl-piperid-1-yl-acet- β -naphthylamid

0,02 mol Chloracetyl- β -naphthylamid werden in 100 ml trockenem Benzen mit 0,02 mol 4-Phenyl-piperidin und 0,02 mol Triethylamin 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgetrennt, die Benzenphase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus n-Heptan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 109-110°C

Ausbeute: 94% der Theorie

Beispiel 3:

2-(4-Phenyl-piperid-1-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

0,02 mol α -Brompropionyl-m-phenyl-anilid werden in 100 ml trockenem Toluol mit 0,02 mol 4-Phenyl-piperidin und 0,02 mol Triethylamin 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Hydrobromid wird abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus n-Heptan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 101-105°C

Ausbeute: 90% der Theorie

Beispiel 4:

2-(4-Phenyl-piperid-1-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

0,02 mol α -Brompropionyl- β -naphthylamid werden in 100 ml trockenem Benzen mit 0,02 mol 4-Phenyl-piperidin und 0,01 mol 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das anfallende Hydrobromid wird entfernt. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus n-Heptan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 78-82°C

Ausbeute: 95% der Theorie

Beispiel 5:

Pyrrolidin-1-yl-acet-m-phenyl-anilid

0,02 mol Chloracetyl-m-phenyl-anilid werden in 100 ml trockenem Benzen mit 0,02 mol Pyrrolidin und 0,02 mol Triethylamin 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Hydrochlorid wird abgesaugt. Das Filtrat mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Benzin 60/85 umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 88-91°C

Ausbeute: 90% der Theorie

Beispiel 6:

2-(Pyrrolidin-1-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

0,02 mol α -Brompropionyl-m-phenyl-anilid und 0,02 mol Pyrrolidin werden in 100 ml Tetrahydrofuran mit 0,02 mol Triethylamin 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Hydrobromid wird abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Petrolether 30/50 umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 35-39°C

Ausbeute: 95% der Theorie

Beispiel 7:

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinol-2-yl-acet-m-phenyl-anilid

Zu 0,02 mol Chloracetyl-m-phenyl-anilid in 100 ml trockenem Benzen werden 0,02 mol 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin und 0,01 mol 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan gegeben. Man erhitzt 5 Stunden am Rückfluß. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus n-Heptan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 99-101°C

Ausbeute: 90% der Theorie

Beispiel 8:

Indolin-1-yl-acet-m-phenyl-anilid

0,02 mol Chloracetyl-m-phenyl-anilid werden mit 0,02 mol Indolin und 0,02 mol Triethylamin in 100 ml trockenem Benzen 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert, die Benzenphase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt und aus n-Heptan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 116-120°C

Ausbeute: 89% der Theorie

Beispiel 9:

2-(Indolin-1-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

Zu 0,02 mol α -Brompropionyl-m-phenyl-anilid in 100 ml trockenem Toluol werden 0,02 mol Indolin und 0,02 mol Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Hydrobromids wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus n-Heptan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 68-72°C

Ausbeute: 82% der Theorie

In analoger Weise werden durch Umsetzung der Halogen-carbonsäureanilide mit sekundären cyclischen Aminen unter Verwendung von Triethylamin und 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan die folgenden weiteren Verbindungen erhalten:

1,2,3,4-Tetrahydro-chinol-1-yl-acet-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 52-59°C (aus Benzin 60/85)

Ausbeute: 90% der Theorie

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinol-1-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 99-104°C (aus n-Heptan)

Ausbeute: 85% der Theorie

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinol-2-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 153-155°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 80% der Theorie

Piperid-1-yl-acet-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 79-82°C (aus Benzin 60/85)

Ausbeute: 93% der Theorie

Hydrochlorid des Hexamethylenimino-acetyl-m-phenyl-anilids

Die Reaktion wurde gemäß Beispiel 1 durchgeführt. Das Reaktionsprodukt wurde in Ether aufgenommen und Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Hydrochlorid fiel als weißes Salz aus.

Schmelzpunkt: 158-161°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 82% der Theorie

Morpholin-4-yl-acet-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 58-61°C (aus n-Hexan)

Ausbeute: 81% der Theorie

Piperazin-1,4-yl-di(acet-m-phenyl-anilid)

Schmelzpunkt: 195-201°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 83% der Theorie

2-(Piperid-1-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 70-73°C (aus n-Heptan)

Ausbeute: 95% der Theorie

α -Hexamethylenimino-propionyl-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 55-58°C (aus Petrolether 30/50)

Ausbeute: 88% der Theorie

2-(Morpholin-4-yl)-propionsäure-m-phenyl-anilid

Schmelzpunkt: 74-76°C (aus Petrolether 30/50)

Ausbeute: 95% der Theorie

2-(Piperazin-1,4-yl)-di(propionsäure-m-phenyl-anilid)

Schmelzpunkt: 199-201°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 80% der Theorie

1,2,3,4-Tetrahydro-chinol-1-yl-acet- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 149-152°C (aus n-Heptan)-

Ausbeute: 95% der Theorie

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinol-2-yl-acet- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 129-134°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 90% der Theorie

Indolin-1-yl-acet- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 154-158°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 85% der Theorie

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinol-1-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 106-109°C (aus n-Heptan)

Ausbeute: 87% der Theorie

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinol-2-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 78-81°C (aus Benzin 60/85)

Ausbeute: 81% der Theorie

2-(Indolin-1-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 118-120°C (aus Ethanol)

Ausbeute: 92% der Theorie

2-(Pyrrolidin-1-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 70-72°C (aus n-Heptan)

Ausbeute: 80% der Theorie

2-(Piperid-1-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 92-94°C (aus n-Heptan)

Ausbeute: 82% der Theorie

α -Hexamethyleniminopropionyl- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 41-45°C (aus n-Heptan)

Ausbeute: 90% der Theorie

2-(Morpholin-4-yl)-propionsäure- β -naphthylamid

Schmelzpunkt: 98-101°C (aus n-Hexan)

Ausbeute: 83% der Theorie

2-(Piperazin-1,4-yl)-di(propionsäure- β -naphthylamid)

Schmelzpunkt: 229-239°C (aus Ethylenglycol)

Ausbeute: 81% der Theorie

Erfindungsanspruch:

- 1) Verfahren zur Herstellung von Cycloalkylaminoacetaniliden, gekennzeichnet dadurch, daß Halogenacylanilide der Formel IV, in denen R' = H oder der Methylrest, X = Chlor oder Brom bedeutet und Aryl für den Biphen-3-yl- oder Naphth-2-yl-rest steht, mit secundären cyclischen Aminen zu Verbindungen der Formel III, in denen für cyclisches secundäres Amin der Pyrrolidin-1-yl-, Piperid-1-yl-, Hexamethylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1,4-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinol-1-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinol-2-yl-, 2,3-Dihydro-indol-1-yl- und 4-Phenylpiperid-1-yl-Rest steht, unter Verwendung von Hilfsbasen reagieren.
- 2) Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß für die Reaktion die Hilfsbasen Triethylamin und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan verwendet werden, die quantitativ zurückgewonnen werden.
- 3) Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel wie Benzen, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Chloroform und Aceton in der Siedehitze erfolgt.
- 4) Verfahren nach Punkt 1 - 3, gekennzeichnet dadurch, daß molare Mengen von Halogenacylaniliden und cyclischen secundären Aminen bei der Verwendung von Hilfsbasen eingesetzt werden.